

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 721 897 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:

15.11.2006 Bulletin 2006/46

(51) Int Cl.:

C07D 213/72 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)

(21) Numéro de dépôt: **06290758.9**

(22) Date de dépôt: **11.05.2006**

(84) Etats contractants désignés:

**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU LV MC NL PL PT RO SE SI
SK TR**

Etats d'extension désignés:

AL BA HR MK YU

(30) Priorité: **12.05.2005** FR 0504758

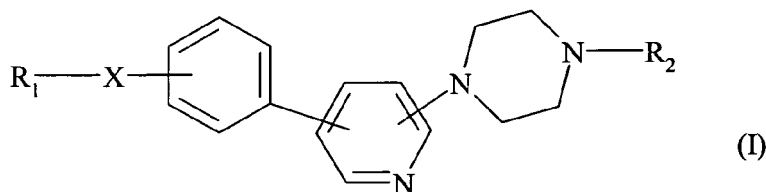
(71) Demandeur: **Les Laboratoires Servier**
92415 Courbevoie Cedex (FR)

(72) Inventeurs:

- **Desos, Patrice**
92270 Bois-Colombes (FR)
- **Cordi, Alexis**
92150 Suresnes (FR)
- **Lestage, Pierre**
78170 La Celle-St.-Cloud (FR)

(54) **Dérivés de phénylpyridinylpipérazine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- X représente un groupement C(O) ou SO₂,
- R₁ représente un groupement aryle, ou un groupement NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄ sont tels que définis dans la description
- R₂ représente un groupement alkyle, cycloalkyle (C₃-C₈) ou cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆),

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition.

Médicaments.

EP 1 721 897 A1

Description

[0001] La présente invention concerne de nouveaux dérivés de phénylpyridinylpipérazine, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

[0002] Les composés de la présente invention sont particulièrement intéressants d'un point de vue pharmacologique pour leur interaction spécifique avec les récepteurs histaminergiques centraux de type H_3 , trouvant leur application dans le traitement des neuropathologies associées au vieillissement cérébral, des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire et du rythme veille-sommeil, ainsi que du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels.

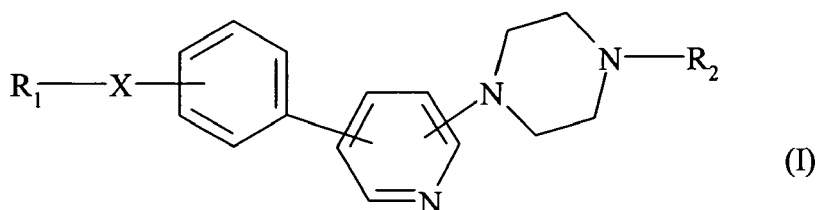
[0003] Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie à la naissance a entraîné parallèlement un large accroissement de l'incidence des neuropathologies liées à l'âge et notamment de la maladie d'Alzheimer. Les principales manifestations cliniques du vieillissement cérébral et surtout des neuropathologies liées à l'âge, sont les déficits des fonctions mnésiques et cognitives qui peuvent conduire à la démence.

[0004] Au niveau du système nerveux central, de récentes études neuropharmacologiques ont montré que l'histamine *via* les systèmes histaminergiques centraux jouait un rôle de neurotransmetteur ou neuromodulateur en situations physiologiques ou physiopathologiques (Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51). Ainsi, il a été montré que l'histamine intervenait dans divers processus physiologiques et comportementaux tels que la thermorégulation, la régulation neuro-endocrinienne, le rythme circadien, les états cataleptiques, la motricité, l'agressivité, le comportement alimentaire, l'apprentissage et la mémorisation, ainsi que la plasticité synaptique (Hass et coll., histaminergic neurones : morphology and function, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208 ; Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672).

[0005] Parmi les 3 sous-types de récepteurs (H_1 , H_2 et H_3) à l'histamine, il a été initialement montré que le récepteur de type H_3 était un autorécepteur pré-synaptique qui contrôlait la libération de l'histamine (Nature, 1987, 327, 117-123). Son activation inhibe la libération et la synthèse d'histamine par un mécanisme de feedback négatif (Neuroscience, 1987, 23, 149-157). Par la suite, il a été montré l'existence d'hétérorécepteurs pré-synaptiques, capables de moduler la libération de quelques neuropeptides et de nombreux neurotransmetteurs tels que noradrénaline, sérotonine, dopamine, GABA, acétylcholine et glutamate (TiPS, 1998, 19, 177-183). Des études, réalisées chez l'animal, ont montré que l'augmentation des taux endogènes extra-synaptiques d'histamine *via* le blocage des récepteurs de type H_3 par des antagonistes H_3 permettait de promouvoir les états de vigilance, les processus d'apprentissage et de mémoire, de réguler la prise alimentaire, et de s'opposer à des crises convulsives (Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113). En conséquence, les indications thérapeutiques potentielles pour des antagonistes H_3 sont le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.

[0006] Les composés de la présente invention, outre leur originalité structurale, présentent des propriétés pharmacologiques tout à fait surprenantes et intéressantes dans ce domaine.

[0007] Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un groupement C(O) ou SO₂,

R₁ représente:

-un groupement aryle,

-ou un groupement NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) ou cycloalkyl (C₃-C₈) alkyle

(C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

ou R₃ et R₄ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO₂, le cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, et/ou pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, oxo, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

R₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) dans lequel la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée,

leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

par groupement aryle, on comprend les groupements phényle, naphthyle et biphényle, ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié).

[0008] Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

[0009] Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

[0010] Les composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) pour lesquels R₁ représente un groupement NR₃R₄.

[0011] Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R₃ et R₄ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO₂, le cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle, et pouvant être non substitué ou substitué, préférentiellement par un ou plusieurs atomes d'halogène comme le fluor par exemple, ou par un groupement alkyle comme le groupement méthyle par exemple.

[0012] Encore plus préférentiellement, les groupements R₁ préférés sont les groupements morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, 4-(alkyl)pipérazinyle, pyrrolidinyle, 2-(alkyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyle, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyle.

[0013] X représente avantageusement un groupement SO₂.

[0014] Le groupement R₂ préféré est le groupement cycloalkyle ou alkyle(C₂-C₆) et plus préférentiellement les groupements éthyle, isopropyle, cyclopentyle.

[0015] Encore plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

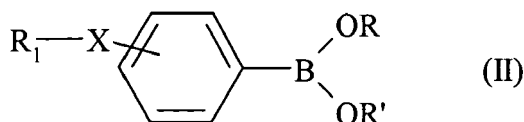
- le 4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)morpholine dichlorhydrate,
- le 1-isopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-cyclopentyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-cyclopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-éthyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-cyclobutyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-(5-{4-[(4,4-difluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropyl pipérazine dichlorhydrate,
- le 4-({4-[6-(4-cyclopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)morpholine dichlorhydrate,
- le 1-isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl) pipérazine trichlorhydrate,
- le 4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)thiomorpholine dichlorhydrate,

EP 1 721 897 A1

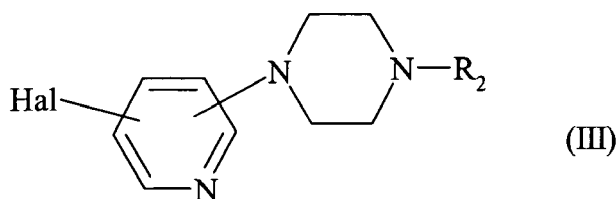
- le 1-cyclopentyl-4-{5-[4-(phénylesulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-cyclopentyl-4-{5-[3-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- 5 • le 1-isopropyl-4-{5-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-*N,N*-diméthylbenzènesulfonamide dichlorhydrate,
- le *N*-cyclopentyl-4-[6-(4-isopropyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]benzènesulfonamide,
- 10 • le 1-cyclopentyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le 1-isopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- 15 • le 1-méthyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- le *N*-cyclopropyl-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate,
- *N*-(*tert*-butyl)-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate,
- 20 • 4-({4-[6-(4-isobutylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)morpholine dichlorhydrate,
- 1-isopropyl-4-({4-[6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) piperazine trichlorhydrate,
- 25 • 4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzènesulfonamide dichlorhydrate,
- 4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)thiomorpholine-1,1-dioxide dichlorhydrate,
- 1-éthyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)pipérazine trichlorhydrate,
- 30 • 4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)thiomorpholine-1-oxide dichlorhydrate,
- 1-{5-[4-(aziridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate,
- 35 • 1-isopropyl-4-{5-[4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate,
- 1-isopropyl-4-{5-[4-(pipérazin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine trichlorhydrate,
- 1-cyclohexyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)pipérazine dichlorhydrate,
- 40 • 1-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)pipéridin-4-one dichlorhydrate,
- 1-isopropyl-4-{5-[4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate énantiomère 1,
- 45 • 1-isopropyl-4-{5-[4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate énantiomère 2,
- 2-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane,
- 1-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-*N,N*-diméthylpipéridin-4-amine trichlorhydrate,
- 50 • 1-cyclopentyl-4-{5-[4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}pipérazine trichlorhydrate,
- 1-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)pipéridin-4-ol dichlorhydrate,
- 55 • 1-isopropyl-4-{5-[3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}pipérazine trichlorhydrate,
- 1-{5-[4-[(4-fluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl]pyridin-2-yl}-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate,

- 4-{4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzoyl}morpholine dichlorhydrate,
- 1-isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate,
- 1-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl)-N-méthylpipéridin-4-amine, trichlorhydrate,
- (1S,4S)-5-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane dichlorhydrate,
- 1-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl)pipéridin-4-amine trichlorhydrate.

[0016] L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle R_1 et X sont tels que définis dans la formule (I) et R et R', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, sur lequel on condense en présence de palladium (0) un composé de formule (III) :



dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I), composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en ses sels d'addition, à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

[0017] Les composés de formule (II) et (III), tels que définis précédemment, sont commerciaux ou obtenus par des réactions classiques de la chimie organique.

[0018] Les composés de la présente invention, de par leurs propriétés pharmacologiques de ligands histaminiques du récepteur H_3 , sont utiles dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff et les démences frontales ou sous-corticales d'origine vasculaires ou autres, ainsi que le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.

[0019] La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), un de ses isomères, ou un de ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire, ou sous-cutanée), per ou trans-cutanée, intravaginale, rectale, nasale, perlinguale, buccale, oculaire ou respiratoire.

[0020] Les compositions pharmaceutiques selon l'invention pour les injections parentérales comprennent notamment les solutions stériles aqueuses et non aqueuses, les dispersions, les suspensions ou émulsions ainsi que les poudres stériles pour la reconstitution des solutions ou des dispersions injectables.

[0021] Les compositions pharmaceutiques selon l'invention, pour les administrations orales solides, comprennent notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les granules, et pour les administrations liquides orales, nasales, buccales ou oculaires, comprennent notamment les émulsions, les solutions, les suspensions, les gouttes, les sirops et les aérosols.

[0022] Les compositions pharmaceutiques pour l'administration rectale ou vaginale sont préférentiellement des suppositoires, et celles pour l'administration per ou trans-cutanée comprennent notamment les poudres, les aérosols, les crèmes, les pommades, les gels et les patchs.

[0023] Les compositions pharmaceutiques citées précédemment illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

[0024] Parmi les excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre indicatif et non limitatif les diluants, les solvants, les conservateurs, les agents mouillants, les émulsifiants, les agents dispersants, les liants, les agents gonflants, les agents désintégrant, les retardants, les lubrifiants, les absorbants, les agents de suspension, les colorants, les aromatisants, etc...

[0025] La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la composition pharmaceutique utilisée, la nature et la sévérité de l'affection, et la prise de traitements associés éventuels. La posologie s'échelonne de 10 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

Les préparations et exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

[0026] Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les structures des composés, décrits dans les exemples, ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse...).

Préparation 1 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine

[0027] Une solution contenant 12,1 g de 2,5-dibromopyridine (51,1 mmol), 8,8 ml de 1-isopropylpipérazine (61,5 mmol) et 9,2 ml de DBU (61,5 mmol) est agitée une nuit à 100 °C. La réaction est ramenée à température ambiante et la solution diluée dans de l'eau et extraite par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure, séchées (MgSO₄) et évaporées sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de SiO₂ en éluant par un mélange CH₂Cl₂/MeOH 98/2 puis 96/4 pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 76-78 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Br
% théorique	50,72	6,38	14,79	28,12
% expérimental	50,96	6,47	14,53	28,33

Préparation 2 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-cyclopentylpipérazine

[0028] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-cyclopentylpipérazine.

Point de fusion : 127-128 °C

Préparation 3 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-cyclopropylpipérazine

[0029] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-cyclopropylpipérazine.

Point de fusion : 110-115 °C

Préparation 4 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-éthylpipérazine

[0030] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-éthylpipérazine.

Point de fusion : 66 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N
% théorique	48,90	5,97	15,55
% expérimental	48,98	6,19	15,07

Préparation 5 : 1-(5-Bromopyridin-2-yl)-4-cyclobutylpipérazine

[0031] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-cyclobutylpipérazine.

Point de fusion : 98-102 °C

Préparation 6 : 1-(5-Bromo-2-pyridinyl)-4-méthylpipérazine

[0032] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 4-méthylpipérazine.

Point de fusion : 71-73 °C

Préparation 7 : 1-(5-Bromo-2-pyridinyl)-4-isobutylpipérazine

[0033] Mode opératoire identique à celui de la Préparation 1 en remplaçant la 1-isopropylpipérazine par la 1-isobutylpipérazine.

Point de fusion : 80 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Br
% théorique	52,36	6,76	14,09	26,79
% expérimental	52,28	6,87	13,63	26,41

Exemple 1 : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) morpholine dichlorhydrate**Stade A : 4-[(4-Iodophényl)sulfonyl]morpholine**

[0034] A une solution de 50 g de chlorure de 4-iodobenzènesulfonyl (0,165 mol) dans 500 ml de CH₂Cl₂, sont ajoutés 46 ml de triéthylamine (0,33 mol) puis, goutte à goutte, 17 ml de morpholine (0,198 mol). La réaction étant exothermique, le ballon est placé dans un bain de glace jusqu'à retour à température ambiante. La réaction est agitée 1 heure à température ambiante. Après lavage du milieu réactionnel par environ 100 ml de HCl 1N puis 100 ml d'eau, la phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite. Le résidu solide ainsi obtenu est repris en suspension dans un peu d'éther isopropylique pour conduire après filtration et séchage sous vide au produit du titre.

Point de fusion : 141-144 °C

Stade B : Acide [4-(morpholin-4-ylsulfonyl)phényl]boronique

[0035] A une solution de 25 g du composé obtenu au Stade A (70,8 mmol) et 26 ml de borate de triisopropyle dans 400 ml de THF refroidis à - 60°C, sont additionnés goutte à goutte en 45 minutes et sous léger courant d'azote, 53 ml d'une solution 1,6 M de BuLi (84,9 mmol) dans l'hexane. La solution réactionnelle est ensuite agitée 1 heure 30 à - 60°C puis est ramenée à température ambiante en 2 heures. La réaction est traitée par environ 100 ml de HCl 1N et est extraite 3 fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par de la saumure, séchées (MgSO₄) et évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de SiO₂ en éluant par CH₂Cl₂ puis par un mélange CH₂Cl₂/MeOH 98/2 puis 95/5. Après évaporation des fractions, le résidu est trituré dans l'éther éthylique pour conduire après filtration au produit du titre.

Point de fusion : 104-110 °C

Stade C : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) morpholine dichlorhydrate

[0036] Dans un tricol sont introduits 10,88 g du composé obtenu dans la Préparation 1 (38,3 mmol), 13,5 g du composé obtenu au Stade B (49,8 mmol), 250 ml de dioxane et 190 ml de Na₂CO₃ 0,4 M dans l'eau. Le milieu réactionnel est dégazé en faisant buller de l'azote pendant 30 min. Le Pd(0)tétrakis(triphényl)phosphine (2,21 g, 1,91 mmol) est introduit et la réaction est agitée à 100°C sous léger courant d'azote pendant 3 heures. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans l'eau et extrait par de l'acétate d'éthyle. Au cours de l'extraction, il se forme un précipité qui est filtré, rincé par de l'eau et un peu d'acétate d'éthyle pour donner après séchage sous vide un premier lot du produit du titre sous forme de base. Les phases d'extractions sont jointes au filtrat et la phase organique est décantée puis lavée par de la saumure. La phase organique est séchée (MgSO₄) et évaporée sous pression réduite.

EP 1 721 897 A1

Le résidu d'évaporation est repris en suspension dans de l'éthanol et filtré pour donner après séchage sous vide un deuxième lot du composé du titre sous forme de base. Les 2 lots sont joints et mis en suspension dans de l'éthanol. De l'éther chlorhydrique est ajouté et la suspension est filtrée pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 254-256 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	52,48	6,41	11,13	6,37	14,08
% expérimental	52,62	6,40	10,93	6,50	14,45

Exemple 2 : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

Stade A : 1-[(4-Iodophényl)sulfonyl]pipéridine

[0037] Mode opératoire identique au Stade A de l'exemple 1 en remplaçant la morpholine par la pipéridine.

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	I
% théorique	37,62	4,02	3,99	9,13	36,13
% expérimental	37,91	4,08	4,01	8,98	36,54

Stade B : Acide [4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]boronique

[0038] Mode opératoire identique au stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 110 °C

Stade C : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

[0039] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 249-252 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
% expérimental	54,83	7,00	11,05	6,18	13,74

Exemple 3 : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

[0040] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 2 mais en remplaçant le produit de la Préparation 1 par le produit obtenu dans la Préparation 2.

Point de fusion : 241-243 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	56,92	6,88	10,62	6,08	13,44
% expérimental	56,65	7,11	10,37	6,13	13,07

Exemple 4 : 1-Cyclopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

[0041] Le produit du Stade B de l'exemple 2 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 3 selon les conditions décrites dans le Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 204-208 °C

Microanalyse élémentaire :

EP 1 721 897 A1

	C	H	N	S	Cl
% théorique	55,31	6,46	11,22	6,42	14,20
% expérimental	56,01	6,74	11,14	5,81	13,99

Exemple 5 : 1-Ethyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

[0042] Le produit obtenu dans le Stade B de l'Exemple 2 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 4 selon les conditions décrites au stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 245-247 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	54,20	6,62	11,49	6,58	14,54
% expérimental	54,87	7,01	11,56	6,12	14,92

Exemple 6 : 1-Cyclobutyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

[0043] Le produit obtenu au Stade B de l'Exemple 2 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 5 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 250-253 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	57,77	6,79	11,23	6,43	13,81
% expérimental	57,54	6,84	11,00	6,04	11,69

Exemple 7 : 1-(5-{4-[(4,4-Difluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate

Stade A : 4,4-Difluoro-1-[(4-iodophényl)sulfonyl]pipéridine

[0044] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 4,4-difluoropipéridine.

Point de fusion : 148-150 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	I
% théorique	34,12	3,12	3,62	8,28	32,78
% expérimental	34,62	3,27	3,66	8,30	33,36

Stade B : Acide {4-[(4,4-difluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}boronique

[0045] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 289 °C

Stade C : 1-(5-{4-[(4,4-Difluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate

[0046] Mode opératoire identique au stade C de l'Exemple 1 en utilisant le produit obtenu au stade B.

Point de fusion : 260-262 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	51,4	6,00	10,42	5,97	13,19
% expérimental	51,07	5,85	10,03	6,07	13,84

Exemple 8 : 4-({4-[6-(4-Cyclopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) morpholine dichlorhydrate

[0047] Le produit du Stade B de l'Exemple 1 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 3 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 220 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	52,69	6,03	11,17	6,39	14,14
% expérimental	52,67	6,04	10,83	6,35	14,22

Exemple 9 : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate**Stade A : 1-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-4-méthylpipérazine**

[0048] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 4-méthylpipérazine.

Point de fusion : 181-182 °C

Stade B : 1-Méthyl-4-{[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl}sulfonyl}pipérazine

[0049] Dans un bicol de 100 ml sont introduits 5,4 g du composé obtenu au Stade A (14,75 mmol), 4,52 g de bis-pinacolatodiborane (19,18 mmol), 4,34 g d'acétate de potassium (44,25 mmol) et 50 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est dégazé en barbotant un courant d'azote pendant 30 min, puis 165 mg d'acétate de palladium (0,737 mmol) sont ajoutés. La réaction est agitée sous léger courant d'azote pendant 2 heures 30 à 85°C. Après refroidissement à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué dans de l'eau et extrait par CH₂Cl₂. Les phases organiques sont collectées, lavées par de la saumure, séchées, évaporées sous pression réduite. Le résidu obtenu est chromatographié sur SiO₂ (CH₂Cl₂/ MeOH 95/5) pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc crème.

Point de fusion : 126-136 °C

Stade C : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

[0050] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au stade B précédent.

Point de fusion : 254-258 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	49,96	6,56	12,66	5,80	19,23
% expérimental	50,57	6,55	12,50	5,82	18,50

Exemple 10 : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) thiomorpholine dichlorhydrate**Stade A : 4-[(4-Iodophényl)sulfonyl]thiomorpholine**

[0051] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la thiomorpholine.

Point de fusion : 131 °C

Stade B : Acide [4-(thiomorpholin-4-ylsulfonyl)phényl]boronique

[0052] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : >300 °C

Stade C : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) thiomorpholine dichlorhydrate

[0053] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu dans le Stade B.

Point de fusion : 248-253 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	50,86	6, 21	10,78	12,34	13, 65
% expérimental	51,51	6,41	10,35	11,74	13,95

Exemple 11 : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(phénylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate**Stade A : 1-Bromo-4-(phénylsulfonyl)benzène**

[0054] A une solution de 199 μ l de bromobenzène (1,88 mmol) et 361 μ l de chlorure de benzène sulfonyle (2,83 mmol) dans 4 ml d'acide trifluoroacétique sont ajoutés successivement 83 mg de chlorure d'indium (0,376 mmol) puis goutte à goutte 25 μ l d'acide trifluorométhanesulfonique. La réaction est agitée 2 heures à 70°C puis ramenée à température ambiante et diluée dans de l'eau glacée. Après alcalinisation à pH 10 par addition de soude concentrée, le milieu réactionnel est extrait par CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont rassemblées, lavées par NaCl saturé, séchées (MgSO_4) et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 95-99 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	S	Br
% théorique	48,50	3,05	10,79	26,89
% expérimental	48,21	3,21	11,17	27,32

Stade B : Acide [4-(phénylsulfonyl)phényl]boronique

[0055] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 287-290 °C

Stade C : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(phénylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

[0056] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B et en remplaçant le produit de la Préparation 1 par le produit de la Préparation 2.

Point de fusion : 155-159 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	59,99	6, 00	8, 07	6,16	13,62
% expérimental	60,36	5,86	7,95	5,99	13,99

Exemple 12 : 1-Cyclopentyl-4-{5-[3-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate**Stade A : 1-[(3-Bromophényl)sulfonyl]pipéridine**

[0057] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 à partir du chlorure de 3-bromobenzènesulfonyle et de la pipéridine.

Point de fusion : 87 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Br
% théorique	43,43	4, 64	4, 60	10,54	26,27
% expérimental	43,71	4,75	4,72	11,02	26,37

Stade B : Acide [3-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]boronique

[0058] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au stade A.

EP 1 721 897 A1

Point de fusion : 115-119 °C

Stade C : 1-Cyclopentyl-4-{5-[3-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate

5 **[0059]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B et en remplaçant le composé de la Préparation 1 par le produit obtenu dans la Préparation 2.

Point de fusion : 229-231 °C

Microanalyse élémentaire :

10		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
	% théorique	56,92	6,88	10,62	6,08	13,44
	% expérimental	56,76	6,92	10,42	5,91	13,47

15 **Exemple 13 : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine dichlorhydrate**

Stade A : 1-[(4-Iodophényl)sulfonyl]pyrrolidine

20 **[0060]** Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la pyrrolidine.

Point de fusion : 126 °C

Microanalyse élémentaire :

		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>I</i>
	% théorique	35,62	3,59	4,15	9,51	37,64
25	% expérimental	37,13	3,80	4,19	9,29	36,89

Stade B : Acide [4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phényl]boronique

30 **[0061]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 306 °C

Stade C : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

35 **[0062]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 240 °C

Microanalyse élémentaire :

		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
	% théorique	54,20	6,62	11,49	6,58	14,54
40	% expérimental	54,32	6,54	11,18	6,57	15,23

Exemple 14 : 4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-N,N-diméthylbenzène sulfonamide dichlorhydrate

45 **Stade A : 4-Iodo-N,N-diméthylbenzènesulfonamide**

[0063] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la diméthylamine.

Point de fusion : 128 °C

Microanalyse élémentaire :

50		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>I</i>
	% théorique	30,88	3,24	4,50	10,31	40,79
	% expérimental	31,56	3,32	4,41	10,10	39,50

55 **Stade B : Acide {4-[(diméthylamino)sulfonyl]phényl}boronique**

[0064] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au stade A.

Point de fusion : 306 °C

Stade C : 4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]-N,N-diméthylbenzène sulfonamide dichlorhydrate

5 **[0065]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B.

Point de fusion : 240 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
10 % théorique	52,06	6,55	12,14	6,95	15,52
% expérimental	52,39	6,68	11,69	6,91	15,74

Exemple 15 : N-Cyclopentyl-4-[6-(4-isopropyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

15 **Stade A** : N-Cyclopentyl-4-iodobenzènesulfonamide

[0066] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la cyclopentylamine.

20 **Stade B** : N-Cyclopentyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzènesulfonamide

[0067] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au stade A.

Stade C : N-Cyclopentyl-4-[6-(4-isopropyl-1-pipérazinyl)-3-pyridinyl] benzènesulfonamide dichlorhydrate

25 **[0068]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B.

Exemple 16 : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

30 **Stade A** : 1-(4-Iodobenzoyl)pipéridine

[0069] A une suspension de 4,0 g d'acide 4-iodobenzoïque (16,13 mmol) dans 40 ml de CH₂Cl₂ sont ajoutés 3,65 ml de diisopropyléthylamine (20,97 mmol) puis, après 10 min, 5,18 g de TBTU (16,13 mmol). Après 10 min supplémentaires d'agitation, 1,60 ml de pipéridine (16,13 mmol) sont ajoutés et la réaction est agitée une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est lavé 3 fois par de l'eau puis 1 fois par NaCl saturé. Après séchage (MgSO₄) et évaporation sous pression réduite le résidu est chromatographié sur silice (CH₂Cl₂/acétone 9/1) pour conduire au produit du titre.

Point de fusion : 115-118 °C

Stade B : Acide [4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]boronique

40 **[0070]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade A.
Point de fusion : 135-140 °C

Stade C : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

45 **[0071]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au Stade B et du composé obtenu dans la Préparation 2.

Point de fusion : 227-230 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Cl
50 % théorique	63,54	7,38	11,40	14,43
% expérimental	63,45	7,42	11,31	14,46

55 **Exemple 17** : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylcarbonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

[0072] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 16 en remplaçant le produit obtenu dans la Préparation

EP 1 721 897 A1

2 par le composé obtenu dans la Préparation 1.

Point de fusion : 240-243 °C

Microanalyse élémentaire :

5		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>Cl</i>
	% théorique	61,93	7,36	12,04	15,23
	% expérimental	62,14	7,35	11,62	15,33

10 **Exemple 18** : 1-Méthyl-4-{5-[4-(pipéridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine dichlorhydrate

[0073] Le produit du Stade B de l'Exemple 2 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 6 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 250-255 °C

15 Microanalyse élémentaire :

	<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
% théorique	53,27	6,39	11,83	6,77	14,98
% expérimental	53,51	6,40	11,82	6,71	15,16

20 **Exemple 19** : N-Cyclopropyl-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

Stade A : N-Cyclopropyl-4-iodobenzènesulfonamide

25 **[0074]** Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la cyclopropylamine.

Stade B : N-Cyclopropyl-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzènesulfonamide

30 **[0075]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au stade A.

Point de fusion : 99 °C

Stade C : N-Cyclopropyl-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

35 **[0076]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B.

Point de fusion : 269 °C

Microanalyse élémentaire :

40		<i>C</i>	<i>H</i>	<i>N</i>	<i>S</i>	<i>Cl</i>
	% théorique	53,27	6,39	11,83	6,77	14,98
	% expérimental	53,22	6,44	11,66	6,51	14,98

Exemple 20 : N-(tert-Butyl)-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

45 **Stade A** : N-(tert-Butyl)-4-iodobenzènesulfonamide

[0077] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la tert-butylamine.

Point de fusion : 121 °C

50 **Stade B** : N-(tert-Butyl)-4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzènesulfonamide

[0078] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au stade A.

Stade C : N-(tert-Butyl)-4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

55 **[0079]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au stade B.

Point de fusion : 215-230 °C

Microanalyse élémentaire :

EP 1 721 897 A1

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,98	7,00	11,45	6,55	14,48
% expérimental	54,19	7,05	11,16	5,25	14,52

Exemple 21 : 4-({4-[6-(4-Isobutylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl) morpholine dichlorhydrate

[0080] Le produit obtenu au stade B de l'Exemple 1 est remis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 7 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 137°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,76	6,65	10,90	6,24	13,11
% expérimental	54,14	6,57	10,74	6,06	13,04

Exemple 22 : 1-Isopropyl-4-({4-[6-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl) piperazine, trichlorhydrate

Stade A : 1-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-4-isopropylpipérazine

[0081] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 1-isopropylpipérazine.

Point de fusion : 139 °C

Stade B : 1-Isopropyl-4-({4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl)sulfonyl}pipérazine

[0082] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-Isopropyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl)sulfonyl) pipérazine, trichlorhydrate

[0083] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 290 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	51,68	6,94	12,05	5,52	18,3
% expérimental	51,35	7,39	11,77	5,35	18,5

Exemple 23 : 4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzènesulfonamide dichlorhydrate

Stade A : 4-Iodobenzènesulfonamide

[0084] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par de l'ammoniac gaz.

Point de fusion : 173 °C

Stade B : 4-(4,4,5,5-Tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzène sulfonamide

[0085] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzène sulfonamide dichlorhydrate

[0086] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 297-301° C

Microanalyse élémentaire :

EP 1 721 897 A1

	C	H	N	S	Cl
% théorique	49,88	6,05	12,93	7,4	16,36
% expérimental	50,05	6,21	12,58	7,39	16,46

Exemple 24 : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) thiomorpholine 1,1-dioxyde dichlorhydrate

[0087] A une suspension de 400 mg du produit obtenu dans l'Exemple 10 (0,76 mmol) dans un mélange de 3 ml d'acétone et 12 ml d'eau sont ajoutés 266 mg de 4-méthylmorpholine N-oxide (2,27 mmol) et 34 µl d'une solution de tétraoxyde d'osmium 2,5% dans *t*-BuOH. Après 16 h d'agitation à température ambiante la réaction est traitée par une solution saturée de bisulfite de sodium et d'hydrogencarbonate de sodium 10%. Le mélange est extrait par du CH₂Cl₂, les phases organiques séchées sur MgSO₄ et évaporées sous pression réduite. Le résidu est traité au méthanol chlorhydrique pour conduire après filtration au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 278-280 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	47,91	5,85	10,16	11,63	12,86
% expérimental	48,57	5,68	10,08	11,73	13,58

Exemple 25 : 1-Ethyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)pipérazine, trichlorhydrate

Stade A : 1-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-4-éthylpipérazine

[0088] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 1-éthylpipérazine.

Point de fusion : 148 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	I
% théorique	37,90	4,51	7,37	8,43	33,37
% expérimental	37,74	4,50	7,16	8,22	31,85

Stade B : 1-Ethyl-4-([4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl] sulfonyl)pipérazine

[0089] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-Ethyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl)pipérazine, trichlorhydrate

[0090] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 249 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	50,84	6,75	12,35	5,66	18,76
% expérimental	50,33	6,53	11,84	5,26	18,76

Exemple 26 : 4-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) Thiomorpholine 1-oxide dichlorhydrate

[0091] A une solution de 183 ml de NaIO₄ (0,86 mmol) dans 8 ml d'eau sont ajoutés 424 mg du produit de l'Exemple 10 et la réaction est agitée 1 h à température ambiante. Le mélange est extrait par du CH₂Cl₂, les phases organiques sont séchées sur MgSO₄. Après évaporation sous pression réduite le résidu est traité au méthanol chlorhydrique pour conduire après filtration au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 265 °C

Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	Cl
5	% théorique	49,68	6,04	10,53	12,06	12,66
	% expérimental	49,91	6,14	10,03	11,95	12,39

Exemple 27 : 1-{5-[4-(Aziridin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}-4-isopropylpipérazine, dichlorhydrate

Stade A : 1-Cyclopropyl-4-[(4-iodophényl)sulfonyl]pipérazine

[0092] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 1-cyclopropylpipérazine.

Point de fusion : 169 °C

Stade B : 1-Cyclopropyl-4-[[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl]sulfonyl]pipérazine

[0093] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-Isopropyl-4-({4-[6-(4-isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl) pipérazine, trichlorhydrate

[0094] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 149 °C

Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	Cl
30	% théorique	55,34	6,87	12,91	5,91	13,07
	% expérimental	55,22	7,01	12,52	5,99	12,98

Exemple 28 : 1-Isopropyl-4-(S-{4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine dichlorhydrate

Stade A : 1-[(4-iodophényl)sulfonyl]-2-méthylpyrrolidine

[0095] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 2-méthylpyrrolidine.

Point de fusion : 76 °C

Stade B : Acide {4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl}boronique

[0096] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 125-128°C

Stade C : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl} pyridin-2-yl)pipérazine dichlorhydrate

[0097] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 208-213°C

Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	Cl
50	% théorique	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
	% expérimental	55,27	6,77	10,95	6,27	14,47

Exemple 29 : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pipérazin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine trichlorhydrate

Stade A : *tert*-Butyl 4-[(4-iodophényl)sulfonyl]pipérazine-1-carboxylate

5 **[0098]** Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la *tert*-butyl pipérazine-1-carboxylate.

Stade B : Acide (4-{[4-(*tert*-butoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]sulfonyl}phényl) boronique

10 **[0099]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 4-{[4-[6-(4-Isopropyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl} pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle

15 **[0100]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.
Point de fusion : 194 °C

Stade D : 1-Isopropyl-4-{5-[4-(pipérazin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine trichlorhydrate

20 **[0101]** La déprotection est réalisée dans un mélange 1/1 de dioxanne et méthanol chlorhydrique.
Point de fusion : 265-273 °C
Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	Cl
25	% théorique	49,03	6,36	12,99	5,95	19,73
	% expérimental	49,63	6,49	12,86	6,2	20,39

30 **Exemple 30 : 1-Cyclohexyl-4-{[4-[6-(4-isopropyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl}pipérazine dichlorhydrate**

Stade A : 1-Cyclohexyl-4-[(4-iodophényl)sulfonyl]pipérazine

35 **[0102]** Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 1-cyclohexylpipérazine.
Point de fusion : 174-177 °C
Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	I
40	% théorique	44,25	5,34	6,45	7,38	29,22
	% expérimental	44,16	5,33	6,37	7,00	29,07

Stade B : 1-Cyclohexyl-4-{[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phényl]sulfonyl}pipérazine

45 **[0103]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-Cyclohexyl-4-{[4-[6-(4-isopropyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl}pipérazine dichlorhydrate

50 **[0104]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.
Point de fusion : 276-281 °C
Microanalyse élémentaire :

		C	H	N	S	Cl
55	% théorique	57,52	7,41	11,98	5,48	12,13
	% expérimental	58,01	7,32	12,18	5,2	12,86

Exemple 31 : 1-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) pipéridin-4-one dichlorhydrate**Stade A : 8-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane**

[0105] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane.

Point de fusion : 166-169 °C

Stade B : [4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-ylsulfonyl)phenyl]boronic acid

[0106] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Point de fusion : 146-148 °C

Stade C : 8-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]décane

[0107] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 215 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	61,70	7,04	11,51	6,59
% expérimental	61,28	7,05	11,54	6,58

Stade D : 1-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) pipéridin-4-one dichlorhydrate

[0108] Une suspension de 400 mg du produit obtenu au Stade C (0,82 mmol) dans 5 ml de HCl 1N est agitée 1 h à 80°C. Après neutralisation du milieu réactionnel par NaHCO₃ 10%, le précipité est filtré, rincé par de l'eau et séché. Le solide blanc est mis en suspension dans l'éthanol et est dissous par addition de méthanol chlorhydrique. La solution est évaporée à sec, le résidu est repris dans un mélange éthanol/éther éthylique pour conduire après filtration au produit attendu.

Point de fusion : >260 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,59	6,26	10,87	6,22	13,75
% expérimental	54,25	6,25	10,84	6,51	13,48

Exemple 32 : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine dichlorhydrate énantiomère 1

[0109] Les 2 énantiomères du composé décrit dans l'Exemple 28 (sous forme de base libre) sont séparés par chromatographie chirale sur colonne Chiralpak AD en utilisant comme solvant d'élution un mélange méthanol/acétonitrile/diéthylamine 150/850/1. Les chlorhydrates sont obtenus par traitement au méthanol chlorhydrique.

Enantiomère 1 :

[0110] Point de fusion : 243-247 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
% expérimental	55,31	6,84	10,96	6,37	14,58

Exemple 33 : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(2-méthylpyrrolidin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine dichlorhydrate énantiomère 2

[0111] Les 2 énantiomères du composé décrit dans l'Exemple 28 (sous forme de base libre) sont séparés par chromatographie chirale sur colonne Chiralpak AD en utilisant comme solvant d'élution un mélange méthanol/acétonitrile/diéthylamine 150/850/1. Les chlorhydrates sont obtenus par traitement au méthanol chlorhydrique.

Enantiomère 2 :

[0112] *Point de fusion* : 245-249 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
% expérimental	55,41	6,75	11,12	6,32	14,85

Exemple 34 : 2-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane**Stade A : 2-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane**

[0113] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par le 2-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane.

Point de fusion : 149-152 °C

Stade B : 2-Méthyl-5-[[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phényl] sulfonyl]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane

[0114] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 2-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-5-méthyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptane

[0115] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 194-198 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	63,27	7,30	15,37	7,04
% expérimental	63,09	7,36	14,73	6,76

Exemple 35 : 1-({4-[6r-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-N,N-diméthylpipéridin-4-amine trichlorhydrate

[0116] A une suspension de 242 mg du produit obtenu dans l'Exemple 32 (0,54 mmol) dans 2 ml d'éthanol sont ajoutés 89 mg de chlorhydrate de diméthylamine (1,09 mmol), 153 µl de Et₃N (1,09 mmol), 323 µl de Titanium (IV) isopropoxyde (1,08 mmol). Après 16 h d'agitation à température ambiante, 52 mg de NaCNBH₄ (0,82 mmol) sont ajoutés et l'agitation est poursuivie 5 h à température ambiante. La réaction est traitée par addition d'ammoniaque 28% et le mélange est extrait par du CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄ et après évaporation sous pression réduite le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant par un mélange 96/4 CH₂Cl₂/ MeOH. Le trichlorhydrate est obtenu par traitement de la base au méthanol chlorhydrique pour conduire après filtration au produit du titre sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 283-286°C

Microanalyse élémentaire :

EP 1 721 897 A1

	C	H	N	S	Cl
% théorique	51,68	6,94	12,05	5,52	18,3
% expérimental	51,81	7,08	12,08	4,81	17,86

Exemple 36 : 1-Cyclopentyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl} pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

Stade A : 4-{4-[6-(4-Cyclopentyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl pipérazine-1-carboxylate de tert-butyle

[0117] Le produit obtenu au Stade B de l'Exemple 29 est mis en réaction avec le composé obtenu dans la Préparation 2 selon les conditions décrites au Stade C de l'Exemple 1.

Point de fusion : 235-238°C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S
% théorique	62,68	7,44	12,60	5,77
% expérimental	62,56	7,46	12,36	5,89

Stade B : 1-Cyclopentyl-4-{5-[4-(pipérazin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl} pipérazine

[0118] La déprotection est réalisée dans un mélange 1/1 de dioxanne et méthanol chlorhydrique.

[0119] La base est régénérée par traitement avec NaHCO₃ 10%.

Stade C : 1-Cyclopentyl-4-(5-{4-[(4-méthylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phényl} pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

[0120] Une suspension de 500 mg du produit obtenu au Stade B (1,10 mmol), 270 mg d'acétate de sodium (3,29 mmol), 66 mg de paraformaldéhyde (2,19 mmol) dans 10 ml d'éthanol est agitée une nuit à température ambiante. A la réaction sont alors rajoutés en plusieurs portions 138 mg de NaCNBH₃ (2,19 mmol) et l'agitation est poursuivie 6 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite, le résidu repris dans HCl 1N et le mélange est agité 30 min à température ambiante. Le mélange est ensuite alcalinisé par addition de NaOH 1N et le précipité blanc formé est filtré. Celui-ci est repris en suspension dans de l'éthanol à chaud et après addition d'éther chlorhydrique, une solution est obtenue pour conduire à la cristallisation à température ambiante du produit du titre.

Point de fusion : 263-267 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	51,86	6,61	12,09	5,54	18,37
% expérimental	52,25	6,68	11,96	5,33	18,94

Exemple 37 : 1-{4-[6-(4-Isopropyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl]phényl}sutfonyl pipéridin-4-ol dichlorhydrate

[0121] A une suspension de 1 g du produit obtenu dans l'Exemple 32 (2,26 mmol) dans 20 ml de méthanol sont ajoutés en plusieurs portions 257 mg de NaBH₄ et la réaction est agitée 2 h à température ambiante. Après addition de 40 ml d'eau, le milieu réactionnel est extrait par du CH₂Cl₂, les phases organiques sont jointes, séchées sur MgSO₄ et évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris en suspension dans l'éthanol et filtré. Le solide est mis en solution dans du méthanol chlorhydrique, la solution est évaporée à sec et le résidu trituré dans de l'éther éthylique pour conduire après filtration au produit du titre.

Point de fusion : 162 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,38	6,62	10,83	6,2	13,7
% expérimental	53,64	6,79	10,88	6,03	12,63

Exemple 38 : 1-Isopropyl-4-(5-{3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

Stade A : 4-[(3-Bromophényl)sulfonyl]pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle

[0122] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la *tert*-butyl pipérazine-1-carboxylate et le chlorure de 4-iodobenzènesulfonyl par le chlorure de 3-bromobenzènesulfonyl.

Stade B : Acide (3-{[4-(*tert*-butoxycarbonyl)pipérazin-1-yl]sulfonyl}phényl) boronique

[0123] Mode opératoire identique au stade B de l'exemple 1 à partir du produit obtenu au stade A.
Point de fusion : 225 °C

Stade C : 4-({3-[6-(4-Isopropyl)pipérazin-1-yl]pyridin-3-yl}phényl)sulfonyl) pipérazine-1-carboxylate de *tert*-butyle

[0124] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.

Stade D : 1-Isopropyl-4-{5-[3-(pipérazin-1-ylsulfonyl)phényl]pyridin-2-yl}pipérazine

[0125] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 37 à partir du produit obtenu au Stade C.

Stade E : 1-Isopropyl-4-(5-{3-[(4-méthylpipérazin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

[0126] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 37 à partir du produit obtenu au Stade D.
Point de fusion : 168 °C
Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	49,96	6,56	12,66	5,8	19,23
% expérimental	50,07	6,14	12,55	5,67	19,47

Exemple 39 : 1-(5-{4-[(4-Fluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate

Stade A : 4-Fluoro-1-[(4-iodophényl)sulfonyl]pipéridine

[0127] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par la 4-fluoropipéridine.
Point de fusion : 130-133 °C

Stade B : Acide {4-[(4-fluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}boronique

[0128] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-(5-{4-[(4-Fluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate

[0129] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade B.
Point de fusion : 243-247 °C
Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,18	6,4	10,78	6,17	13,65
% expérimental	52,91	6,4	10,6	5,79	13,46

Exemple 40 : 4-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzoyl}morpholine dichlorhydrate

Stade A : 4-(4-Iodobenzoyl)morpholine

5 **[0130]** Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 16 en remplaçant la pipéridine par la morpholine.

Stade B : Acide [4-(morpholin-4-ylcarbonyl)phényl]boronique

10 **[0131]** Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au Stade A.
Point de fusion : 116 °C

Stade C : 4-{4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]benzoyl}morpholine dichlorhydrate

15 **[0132]** Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au Stade B.
Point de fusion : 224 °C
Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Cl
% théorique	59,1	6,9	11,99	15,17
% expérimental x	58,68	6,91	11,6	15,05

Exemple 41 : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl}pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate

25 **Stade A : 1-(4-Iodobenzoyl)-4-méthylpipérazine**

[0133] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 16 en remplaçant la pipéridine par la 1-méthylpipérazine.

30 **Stade B : 1-Méthyl-4-[4-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl] pipérazine**

[0134] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 9 à partir du produit obtenu au Stade A.
Point de fusion : 92 °C

35 **Stade C : 1-Isopropyl-4-(5-{4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)carbonyl]phényl} pyridin-2-yl)pipérazine trichlorhydrate**

[0135] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1 à partir du composé obtenu au Stade B.
Point de fusion : 288 °C
Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	Cl
% théorique	55,76	7,02	13,55	20,57
% expérimental	55,40	7,02	13,08	20,13

45 **Exemple 42 : 1-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl)-N-méthylpipéridin-4-amine, trichlorhydrate**

50 **[0136]** Mode opératoire identique à l'Exemple 35 mais en remplaçant le chlorhydrate de diméthylamine par la méthylamine 2M dans le méthanol.
Point de fusion : 284-288 °C
Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	50,84	6,75	12,35	5,66	18,76
% expérimental	50,87	6,81	12,13	5,23	18,91

Exemple 43 : (1S,4S)-5-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane dichlorhydrate

Stade A : (1S,4S)-5-[(4-Iodophényl)sulfonyl]-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane

[0137] Mode opératoire identique au Stade A de l'Exemple 1 en remplaçant la morpholine par le (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptane.

Point de fusion : 146-148 °C

Stade B : Acide {4-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ylsulfonyl] phényl}boronique

[0138] Mode opératoire identique au Stade B de l'Exemple 1 à partir du produit obtenu au Stade A.

Stade C : 1-(5-{4-[(4-Fluoropipéridin-1-yl)sulfonyl]phényl}pyridin-2-yl)-4-isopropylpipérazine dichlorhydrate

[0139] Mode opératoire identique au Stade C de l'Exemple 1, à partir du produit obtenu au Stade B.

Point de fusion : 238-242 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	53,59	6,26	10,87	6,22	13,75
% expérimental	53,36	6,34	10,62	5,86	13,80

Exemple 44 : 1-({4-[6-(4-Isopropylpipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl}sulfonyl) pipéridin-4-amine trichlorhydrate

[0140] Mode opératoire identique à l'Exemple 35 en remplaçant la diméthylamine par NH₃.

Point de fusion : 293-294 °C

Microanalyse élémentaire :

	C	H	N	S	Cl
% théorique	49,96	6,56	12,66	5,80	19,23
% expérimental	49,68	6,84	12,34	5,76	19,18

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

EXEMPLE A : Dosages cérébraux de la N^T-Méthylhistamine chez la souris NMRI

[0141] Cette étude réalisée selon la méthode de Taylor et Coll. (Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267), a pour objectif d'évaluer l'activité *ex vivo* des composés de la présente invention en tant qu'antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃. Cette activité est révélée par la mesure, après traitement par voie intrapéritonéale des composés sous étude, des taux centraux de N^T- Méthylhistamine, métabolite principal de l'histamine. Une augmentation des concentrations cérébrales de N^T- Méthylhistamine signe une augmentation du turn-over de l'histamine par blocage des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

[0142] Des souris NMRI (18-20g) sont traitées par voie intrapéritonéale ou orale par les composés de la présente invention ou par leur véhicule (20 ml/kg). Une heure après le traitement pharmacologique, les animaux sont sacrifiés, les cerveaux sont prélevés, congelés dans l'azote liquide, pesés et homogénéisés dans HClO₄ 0,1N à 4°C. Les homogénats sont centrifugés (15000g, 17 min, 4°C). Les surnageants sont récupérés et aliquotés. Les aliquotes sont congelés dans l'azote liquide et stockés à -80°C jusqu'à leur analyse. La détermination des taux cérébraux de N^T- Méthylhistamine est réalisée par dosage radio-immunologique (RIA) à l'aide d'un kit de dosage. Les taux tissulaires de N^T-Méthylhistamine sont exprimés en µg/g de cerveau frais. La comparaison des taux cérébraux de N^T-Méthylhistamine entre les animaux traités par le véhicule (témoins) et les animaux traités par les composés de la présente invention est effectuée par une analyse de variance à un facteur suivie si nécessaire par une analyse complémentaire (test de Dunnett).

[0143] Les résultats montrent que les composés de la présente invention sont capables, pour des doses comprises entre 1 et 10 mg/kg PO, d'augmenter de 100% les concentrations cérébrales endogènes de N^T-Méthylhistamine.

[0144] A titre d'exemple, les composés des Exemples 1, 5 et 9 administrés à 10 mg/kg PO et le composé de l'Exemple

21 administré à 3 mg/kg PO augmentent respectivement les concentrations cérébrales endogènes de N^t-Métylhistamine de 105 %, 197 %, 121 % et 168 %. Ces résultats indiquent que les composés de la présente invention sont de puissants antagonistes des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

5 **EXEMPLE B : Enregistrements de l'électroencephalogramme chez le rat vigile**

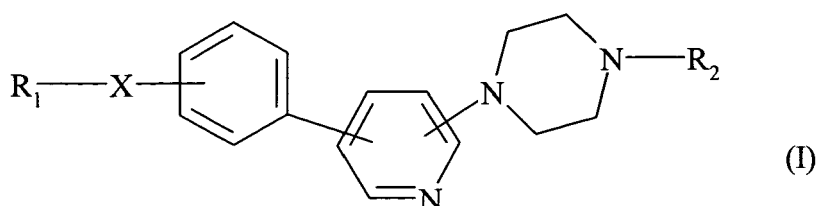
[0145] Des rats Wistar mâles adultes sont implantés de manière chronique par des électrodes placées à la surface du cortex frontal et pariétal. Des enregistrements de l'électroencephalogramme (EEG) cortical sont effectués chez les rats placés dans des cages dans une pièce isolée phoniquement. Les composés et solvant sont administrés de manière randomisée à 10 h les mêmes jours avec un minimum de 3 jours entre chaque administration, permettant d'utiliser chaque rat comme son propre témoin. La puissance absolue des activités lentes delta (1-4 Hz), qui prédominent pendant le sommeil lent et disparaissent pendant l'éveil et le sommeil paradoxal, est moyennée sur des périodes successives de 30 min. Sur 30 min, des valeurs élevées et basses de la puissance des activités lentes delta sont des signes d'éveil et de sommeil, respectivement.

Les résultats montrent que les composés de la présente invention augmentent l'éveil (diminution des ondes delta) pour des doses comprises entre 0,3 et 3 mg/kg IP.

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 1 administré à la dose de 0,3 mg/kg, induit une diminution significative de la puissance des ondes lentes delta pendant 150 minutes, signe d'activation corticale et d'éveil. A la dose de 3 mg/kg, on observe en plus une latence d'apparition du sommeil : le premier épisode de sommeil lent survient 73 ± 5 minutes après l'administration du composé de l'Exemple 1 alors que dans le groupe contrôle le premier épisode de sommeil lent survient à 45 ± 5 minutes.

Revendications

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

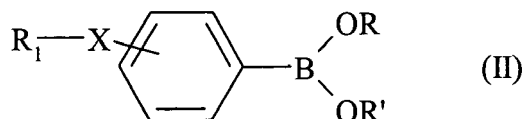
X représente un groupement C(O) ou SO₂,
R₁ représente:

- un groupement aryle,
- ou un groupement NR₃R₄ dans lequel R₃ et R₄, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈) ou cycloalkyl (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- ou R₃ et R₄ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO₂, le cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée, et/ou pouvant être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle (C₃-C₈), alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, oxo, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

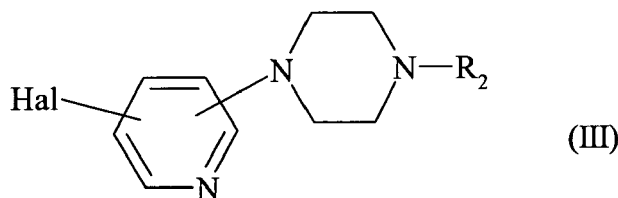
R₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un groupement cycloalkyle (C₃-C₈), ou un groupement cycloalkyle (C₃-C₈) alkyle (C₁-C₆) dans lequel la partie alkyle peut être linéaire ou ramifiée, étant entendu que :

par groupement aryle, on comprend les groupements phényle, naphthyle et biphényle, ces groupements étant éventuellement substitués par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R_3 et R_4 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un cycle comportant de 5 à 8 chaînons dont un des atomes de carbone peut être remplacé par un atome d'azote, d'oxygène ou de soufre ou par un groupement SO ou SO_2 , le cycle ainsi défini pouvant être ponté par une chaîne alkyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R_1 représente un groupement morpholinyle, thiomorpholinyle, pipéridinyle, pipérazinyle, 4-(alkyl)pipérazinyle, pyrrolidinyle, 2-(alkyl)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptanyle, ou 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptanyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels X représente un groupement SO_2 , leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
5. Composés de formule (I), selon la revendication 1, pour lesquels R_2 représente le groupement isopropyle, leurs énantiomères et diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
6. Composé de formule (I), selon la revendication 1, qui est le 4-({4-[6-(4-isopropyl pipérazin-1-yl)pyridin-3-yl]phényl} sulfonyl)morpholine dichlorhydrate ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
7. Procédé de préparation des composés de formule (I), selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** l'on utilise comme produit de départ le composé de formule (II) :



dans laquelle R_1 et X sont tels que définis dans la formule (I) et R et R', identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou forment ensemble une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifiée, sur lequel on condense en présence de palladium (0) un composé de formule (III) :



dans laquelle R_2 est tel que défini dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, pour conduire au composé de formule (I), composé de formule (I) que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare éventuellement les isomères, selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite,

en ses sels d'addition, à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 utiles pour la synthèse d'un médicament en tant qu'antagoniste des récepteurs histaminergiques centraux de type H₃.

15 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives, ainsi que dans le traitement des troubles de l'humeur, des crises convulsives, du syndrome d'hyperactivité avec déficits attentionnels, de l'obésité, de la douleur et des états narcoleptiques.

20 11. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 utiles, en tant que médicament, dans le traitement des déficits cognitifs associés à la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Pick, la maladie de Korsakoff, et les démences frontales et sous-corticales d'origines vasculaires ou autres.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 06 29 0758

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (IPC)
A	WO 99/21834 A (NEUROSEARCH A/S; PETERS, DAN; OLSEN, GUNNAR, M; NIELSEN, SIMON, FELDBA) 6 mai 1999 (1999-05-06) * page 7, ligne 17-24,31 * * revendications 3,14 * -----	1-11	INV. C07D213/72 A61K31/44
A	WO 92/05156 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION) 2 avril 1992 (1992-04-02) * page 1, ligne 15-18 * * page 15, ligne 10-15 * * revendication 1 * -----	1-11	
A	EP 0 361 489 A (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) 4 avril 1990 (1990-04-04) * revendications 1,9 * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (IPC)
			C07D A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche Munich		Date d'achèvement de la recherche 24 août 2006	Examineur Samsam Bakhtiary, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

5

EPO FORM 1503 03.92 (P04C02)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET EUROPEEN NO.**

EP 06 29 0758

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche européenne visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

24-08-2006

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9921834	A	06-05-1999	AT 278670 T	15-10-2004
			AU 744539 B2	28-02-2002
			AU 9736898 A	17-05-1999
			BR 9813279 A	22-08-2000
			CA 2306093 A1	06-05-1999
			CN 1131211 C	17-12-2003
			DE 69826883 D1	11-11-2004
			DE 69826883 T2	03-02-2005
			EE 200000178 A	16-04-2001
			EP 1027336 A1	16-08-2000
			ES 2230723 T3	01-05-2005
			HK 1031378 A1	23-04-2004
			HU 0100426 A2	28-02-2002
			JP 2001521025 T	06-11-2001
			NO 20002132 A	26-04-2000
			NZ 503520 A	28-08-2002
			PL 340224 A1	15-01-2001
			PT 1027336 T	31-01-2005
			RU 2205179 C2	27-05-2003
			SK 6142000 A3	12-09-2000
			TR 200001171 T2	23-10-2000
WO 9205156	A	02-04-1992	AU 8900391 A	15-04-1992
			CA 2089728 A1	14-03-1992
			EP 0548291 A1	30-06-1993
			IE 913214 A1	25-02-1992
			JP 6501019 T	27-01-1994
			MX 9101098 A1	04-05-1992
			PT 98974 A	31-08-1992
EP 0361489	A	04-04-1990	FI 894629 A	31-03-1990
			NO 893886 A	02-04-1990
			US 5019574 A	28-05-1991

EPO FORM P0480

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

RÉFÉRENCES CITÉES DANS LA DESCRIPTION

Cette liste de références citées par le demandeur vise uniquement à aider le lecteur et ne fait pas partie du document de brevet européen. Même si le plus grand soin a été accordé à sa conception, des erreurs ou des omissions ne peuvent être exclues et l'OEB décline toute responsabilité à cet égard.

Littérature non-brevet citée dans la description

- *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, vol. 9, 209-254 [0004]
- *Physiol. Rev.*, 1991, vol. 71, 1-51 [0004]
- **HASS.** histaminergic neurones : morphology and function. CRC Press, 1991, 196-208 [0004]
- *Prog. Neurobiology*, 2001, vol. 63, 637-672 [0004]
- *Nature*, 1987, vol. 327, 117-123 [0005]
- *Neuroscience*, 1987, vol. 23, 149-157 [0005]
- *TiPS*, 1998, vol. 19, 177-183 [0005]
- *Prog. Neurobiol.*, 2000, vol. 63, 637-672 [0005]
- *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, vol. 24, 107-113 [0005]
- **TAYLOR.** *Biochem. Pharm.*, 1992, vol. 44, 1261-1267 [0141]